

# Инфантильный нефротический синдром при галактосиалидозе

**М.Е. Аксенова, Т.А. Никишина, М.С. Игнатова,  
А.Н. Семячкина, Н.Ф. Назарова, И.В. Цветкова**

**Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РФ, г. Москва**

## Infantile nephrotic syndrome in an infant with galactosialidosis

**M.E. Aksenova, T.A. Nikishina, M.S. Ignatova,  
A.N. Semiachkina, N.F. Nazarova, I.V. Zvetkova**

*Ключевые слова: галактосиалидоз, инфантильный нефротический синдром.*

**Представлен редкий случай инфантильного варианта галактосиалидоза с развитием вторичного нефротического синдрома. Показаны современные представления о патогенезе, основных клинических проявлениях и диагностике галактосиалидоза.**

**A rare clinical case of infantile galactosialidosis with nephrotic syndrome is described. Modern view on pathogenesis, clinical manifestations and diagnostics of this lysosomal storage disorder are presented.**

Нефротический синдром (НС) может быть первичным и вторичным, т. е. возникает как следствие или осложнение других заболеваний. В зависимости от возраста дебюта выделяют врожденный, инфантильный и ювенильный НС. Такое деление обусловлено разной этиологией и прогнозом заболевания у детей различных возрастных групп.

Инфантильный НС развивается в период жизни ребенка от 3 до 12 месяцев и чаще бывает связан с врожденными и наследственными болезнями почек (синдромальные и несиндромальные варианты почечной дисплазии, аутосомно-рецессивные болезни почек, сопровождающиеся нарушением структуры гломерулярной базальной мембраны и иммунной системы), внутриутробными инфекциями (цитомегаловирусная, герпес-вирусная, краснуха, гепатит, токсоплазмоз, сифилис), гипотиреозом. В редких случаях инфантильный НС развивается при наследственной патологии обмена веществ, включая болезни накопления [4, 10].

Представляется клиническое наблюдение больного, у которого НС развился при галактосиалидозе.

**Георгий А.** впервые поступил в отделение нефрологии МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России в 1 год 10 месяцев с диагнозом «гормонорезистентный нефротический синдром». Семья ребенка живет в г. Барнауле. Бабушка мальчика по линии матери страдает артериальной гипертензией, дядя со стороны отца умер от панкреонекроза. Настоящая беременность первая, протекала с анемией, умеренным многоводием; в первом триместре мать перенесла респираторно-вирусную инфекцию. Ребенок родился в срок с массой тела 3410 г, длиной 53 см, оценка по шкале Апгар составила 3/7 баллов. На 1-м году жизни мальчик наблюдался невропатологом с диагнозом: перинатальное поражение центральной нервной системы, гидроцефальный синдром, синдром

диффузной мышечной гипотонии.

С раннего возраста у ребенка отмечался неустойчивый стул, с 4 месяцев жизни – частые респираторно-вирусные инфекции с бронхообструктивным синдромом. Полный НС развился в 11 месяцев жизни на фоне обструктивного бронхита, осложненного правосторонней пневмонией. Терапия преднизолоном в максимальной дозе была неэффективной, более того, на фоне стероидов отмечалось нарастание протеинурии.

При поступлении больного в клинику МНИИ педиатрии и ДХ было обращено внимание на низкорослость (80 см), грубые черты лица, большое количество фенотипических особенностей: гипертелоризм глаз, уплощенная переносица, макроцефалия, короткая шея, бочкообразная грудная клетка, большой живот, вальгусная деформация нижних конечностей, плоскостопие (рис. 1). Кожа ребенка была бледной, отмечались выраженные периферические отеки, диффузная мышечная гипотония. Сердечно-легочная деятельность была удовлетворительной, артериальное давление составляло 90/50 мм рт. ст. При пальпации живота выявлялись пупочная и двухсторонняя пахово-мошоночная грыжи, край печени выступал из-под реберной дуги на 7 см, селезенки – на 2 см. Психоречевое развитие больного соответствовало возрасту, патологии слуха и зрения не отмечалось.

В крови ребенка были выявлены следующие изменения: СОЭ – 40 мм/ч, общий белок – 54,8 г/л, альбумины – 29 г/л, холестерин – 6,8 ммоль/л; выявлялись признаки гиперкоагуляции, снижение уровня IgG до 1,2 г/л, повышение IgE с сенсбилизацией легкой степени к бытовым (клещ, шерсть собаки) и пищевым аллергенам (молоко). Протеинурия неселективного характера колебалась от 0,5 до 2 г/сут (38–153 мг/кг/сут). Клубочковая фильтрация составляла 70 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, функция осмотического концентрирования была сохранна. В кале выявлялись незначительные количества переваренной клетчатки, крахмала, нейтрального жира, жирных кислот и мылов.

По данным ультразвукового исследования отмечалось значи-

**Адрес для переписки:** 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ и СР РФ, отдел наследственных и приобретенных болезней почек

**Телефон:** 483-36-53, 383-21-92. М.Е. Аксенова

**E-mail:** nephrology@pedklin.ru



**Рис. 1. Внешний вид больного А., галактосиалидоз. Типичные для болезни накопления клинические признаки: грубые черты лица, уплотненная переносица, макроцефалия, короткая шея, бочкообразная грудная клетка, большой живот**



тельное увеличение размеров почек, выраженное утолщение и повышение эхогенности их паренхимы с плохой дифференциацией на слои (рис. 2); определялось выраженное увеличение размеров печени, селезенки и щитовидной железы без нарушения их структуры органов, увеличение желчного пузыря с перегибом его в нижней трети тела, увеличение поджелудочной железы с повышением эхогенности паренхимы и неоднородностью их структуры. Сердце и крупные сосуды были без изменений.

При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки были выявлены признаки бронхообструкции в виде вздутия грудной клетки, горизонтального расположения ребер. Костный возраст ребенка по данным рентгенограммы кистей рук соответствовал 3,5–4 годам. Исследование костной системы выявило диффузные неспецифические изменения скелета,



**Рис. 2. Ультразвуковая картина почек больного А., галактосиалидоз: увеличение размеров почек, утолщение, плохая дифференциация паренхимы почек на слои, повышение эхогенности паренхимы почек (сравнимая с тканью печени)**

характеризующиеся несинхронной оссификацией, нарушением соотношения между отдельными частями скелета, деформациями, что позволяло говорить о наличии у ребенка дизостоза.

Инструментальное исследование слуха и офтальмоскопия с прицельным осмотром макулярной области глазного дна патологии не выявили.

Учитывая ранний дебют НС, поражение нескольких внутренних органов, ребенок был обследован на внутриутробную инфекцию. Серологическое исследование сыворотки крови на токсоплазмоз, сифилис, цитомегаловирусную, герпес-вирусную, Эпштейна–Барра вирусную, ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С было отрицательным.

Врожденный гипотиреоз, при котором может развиваться нефротический синдром, был исключен на основании исследования тиреоидного профиля крови.

Сочетание рецидивирующего кишечного и бронхообструктивного синдромов потребовало исключения абдоминально-легочной формы муковисцидоза. Показатели натрия и хлора в потовой пробе ребенка соответствовали нормальным значениям.

Инфантильный НС в сочетании с Гурлер-подобным фенотипом (низкий рост, большая голова, грубые черты лица, короткая шея, вальгусная деформация нижних конечностей, плоскостопие, пупочная и двусторонняя пахово-мошоночная грыжи), висцеромегалией, дизостозом мог быть проявлением болезни накопления. Больному было проведено исследование активности лизосомальных ферментов лейкоцитов крови (НИИ Биомедицинской химии РАМН), выявившее полное отсутствие активности  $\alpha$ -нейраминидазы и резкое снижение активности  $\beta$ -галактозидазы. Полученные данные подтвердили наличие у ребенка галактосиалидоза.

Рецидивирующий бронхообструктивный синдром у больного с высоким уровнем общего IgE и специфическими IgE к бытовым и пищевым аллергенам был расценен как проявление бронхиальной астмы.

Таким образом, на основе обследования мальчику был поставлен клинический диагноз: галактосиалидоз. Вторичный инфантильный нефротический синдром. Вторичный синдром мальабсорбции. Бронхиальная астма, тяжелая, межприступный период.

Ребенку проводилось симптоматическое лечение НС (инфузии 20% раствора альбумина, диуретики, курсы антикоагулянтов и дезагрегантов), терапия ферментами поджелудочной железы, мембраностабилизаторами (задитен, альдецин), при приступах бронхиальной астмы рекомендовано использование беродуала.

Состояние ребенка оставалось стабильно тяжелым. За год наблюдения (к 2 г. 5 мес.) вырос на 3 см, в весе прибавил 1,6 кг. При повторной госпитализации отмечалось увеличение размеров внутренних органов: печень выступала из-под края реберной дуги на 8 см, селезенка – на 3,5 см, абсолютный размер почек соответствовал 7–8-летнему возрасту. Наросла тяжесть НС: общий белок крови – 47,2 г/л, альбумины – 19,4 г/л, холестерин – 9,2 ммоль/л, триглицериды – 3,97 г/л; протеинурия колебалась от 0,82 до 1,82 г/сут (58–130 мг/кг/сут). Функция почек была сохранна: клубочковая фильтрация – 116 мл/мин, удельный вес мочи до 1016.

В последующем больной в клинику не поступал, в 3,5 года у мальчика развилась хроническая почечная недостаточность с летальным исходом.

Галактосиалидоз – очень редкая аутосомно-рецессивная болезнь накопления, связанная с вторичным дефицитом лизосомальных ферментов –  $\alpha$ -нейраминидазы (сиалидазы) и  $\beta$ -галактозидазы. Общепопуляционная частота болезни неизвестна. Первое описание

больных с сочетанным дефицитом  $\alpha$ -нейраминидазы и  $\beta$ -галактозидазы относится к 1971 г. [3]. Позднее было показано, что дефицит ферментов при галактосиалидозе обусловлен отсутствием в клетках «протективного белка» [1, 5].

В 1991 г. был идентифицирован ген протективного белка, локализованный на длинном плече 20-й хромосомы в участке 13.1 (20q13.1) [17].

В настоящий момент известно, что протективный протеин вместе с сиалидазой,  $\beta$ -галактозидазой и N-ацетилгалактозамин-6-сульфат-сульфатазой образует мультиэнзимный лизосомальный комплекс, участвующий в расщеплении гликолипидов, гликопротеинов и олигосахаридов. Протективный протеин/катепсин-А, или лизосомальная карбоксипептидаза, обеспечивает стабильность лизосомальных ферментов, защищая их от деградации [9]. Мутация в гене протективного белка/катепсина-А ведет к укорочению периода полураспада ферментов от нескольких часов до нескольких минут, вызывая тяжелые метаболические нарушения [1, 16].

Учитывая, что при галактосиалидозе отмечается сочетанный дефицит  $\alpha$ -нейраминидазы и  $\beta$ -галактозидазы, клинические проявления болезни включают в себя симптомы сиалидоза и  $\beta$ -галактозидаза. Больные имеют типичный для болезней накопления Гурлер-подобный фенотип, висцеромегалию, неспецифические диффузные изменения скелета (дизостоз), нередко тугоухость и изменения на глазном дне по типу «вишневой косточки».

Японские ученые на примере 19 пациентов с галактосиалидозом [14] выделили 2 варианта болезни, отличающиеся по возрасту манифестации и тяжести клинических проявлений: инфантильный и ювенильный.

При инфантильном типе заболевание проявляется на 1-м году жизни. Наряду с общими признаками у больных нередко встречаются грубая задержка умственного развития, судороги, помутнение роговицы. Отдельно выделяют ранний инфантильный (врожденный) тип галактосиалидоза, характеризующийся генерализованными отеками и гибелью больного в первые сутки жизни от полиорганной недостаточности. Нередко данный вариант выявляется внутриутробно и является одной из причин неиммунного гидропиона плода [12].

Ювенильная форма галактосиалидоза проявляется в разном возрасте, клинические симптомы и прогноз ее очень вариабельны. Встречаются относительно благополучные варианты с изолированным поражением одной из систем органов, например клапанного аппарата сердца.

Клинический фенотип галактосиалидоза определяется характером мутации и уровнем протективного белка в лизосомах [11, 18]. При раннем инфантильном типе мутация в гене гликопротеина приводит к нарушению фосфорилирования катепсина-А, что вызывает нарушение его транспорта в лизосомы. При этом активность  $\alpha$ -нейраминидазы и  $\beta$ -галактозидазы в лизосомах полностью отсутствует. У пациентов с поздним инфантильным типом катепсин-А частично фосфорилируется и транспортируется в лизосомы. Предполагают, что при ювенильной форме болезни синтезируется дефектный катепсин-А, функция которого частично нарушена.

Наряду с висцеромегалией, деформациями скелета и атаксией нефропатия с протеинурией и отеками

является постоянным признаком галактосиалидоза у гомозиготных по мутантному гену экспериментальных животных [2, 13]. Несмотря на это, в доступной литературе мы не нашли описания НС при галактосиалидозе у людей. Возможно, это связано с очень ранней гибелью пациентов. Однако развитие НС описано у больных с тяжелой формой сиалидоза, выделяемой как «нефро-сиалидоз» [8, 15]. При этом НС манифестирует обычно на первом году жизни и определяет витальный прогноз пациентов. Нефробиоптическое исследование почек выявляет накопление сиаололигосахаридов высокой молекулярной массы преимущественно в подоцитах и клетках проксимальных канальцев, очаговое расширение мезангиальных площадок в гломерулах, фокальный гломерулосклероз [15]. Подтвердить патогенетическую связь нефротического синдрома с галактосиалидозом у нашего больного могло бы нефробиоптическое исследование почек, от которого родители мальчика отказались.

В настоящее время не разработаны методы заместительной терапии галактосиалидоза. Прогноз болезни, особенно инфантильной формы, остается очень неблагоприятным. Поэтому особое значение имеет пренатальная диагностика заболевания. В мировой практике пренатальная диагностика галактосиалидоза основана на определении уровня катепсина-А или активности  $\alpha$ -нейраминидазы и  $\beta$ -галактозидазы в амниоцитах и ворсинах хориона плода [6, 7].

Представленное наблюдение демонстрирует гетерогенность инфантильного нефротического синдрома. Необходимо подчеркнуть, что в случаях наследственной патологии правильно поставленный диагноз не только меняет тактику ведения больного, но и определяет семейный прогноз, требуя обязательного проведения медико-генетического консультирования семьи.

## Литература

1. D'Azzo A, Hoogeveen A, Reuser A.J. et al. Molecular defect in combined beta-galactosidase and neuraminidase deficiency in man. Proc Nat Acad Sci 1982; 79: 4535–4539.
2. De Geest N, Bonten E, Mann L. et al. Systemic and neurologic abnormalities distinguish the lysosomal disorders sialidosis and galactosialidosis in mice. Hum Mol Genet 2002; 11 (12): 1455–1464.
3. Goldberg M.F., Coillier E., Fichenscher L.G. et al. Macular cherry-red spot, corneal clouding, and beta-galactosidase deficiency: clinical, biochemical, and electron microscopic study of a new autosomal recessive storage disease. Arch Intern Med 1971; 128: 387–398.
4. Habib R. Nephrotic syndrome in the 1<sup>st</sup> year of life. Pediatr Nephrol 1993; 7: 347–353.
5. Hoogeveen A, d'Azzo A, Brossmer R., Galjaard H. Correction of combined beta-galactosidase/neuraminidase deficiency in human fibroblasts. Biochem Biophys Res Commun 1981; 103: 292–299.
6. Itob K, Minaru N, Obama K. et al. Fetal diagnosis of galactosialidosis (protective protein/cathepsin A deficiency). Clin Chim Acta 1997; 266 (2): 75–82.
7. Kleijer W.J., Geilen G.C., Janse H.C. et al. Cathepsin A deficiency in galactosialidosis: studies of patients and carriers in 16 families. Pediatr Res 1996; 39 (6): 1067–1071.
8. Le Sec G., Stanescu R., Lyon G. A new type of sialidosis with kidney disease: nephrosialidosis. Arch Fr Pediatr 1978; 35 (8): 830–844.
9. Lukong K.E., Landry K., Elsliger M. et al. Mutation in sialidosis impair sialidase binding to the lysosomal multienzyme complex. J Biol Chem 2001; 20: 17 286–17 290.
10. Mauch T., Vernier R., Burke B., Nevins T. Nephrotic syndrome in the first year of life. Pediatric Nephrology, 2<sup>nd</sup> edition, edited by Holliday M.A., Barrat T.M., Avner E.D. Baltimor: Williams&Wilkins, 1994: 788–803.
11. Palmeri S., Hoogeveen A.T., Verbeijen F.W., Galjaard H. Galacto-

sialidosis: molecular heterogeneity among distinct clinical phenotypes. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 137–148.

12. *Patel MS, Cllaban JW, Zhang S* et al. Early-infantile galactosialidosis: prenatal presentation and postnatal follow-up. *Am J Med Genet* 1999; 85 (1): 38–47.

13. *Rottier RJ, Habn CN, Mann LW* et al. Lack of PPCA expression only partially coincides with lysosomal storage in galactosialidosis mice: indirect evidence for spatial requirement of the catalytic rather than the protective function of PPCA. *Hum Mol Genet* 1998; 7 (11): 1787–1794.

14. *Tanako T, Shimmoto M, Fukubara Y* et al. Galactosialidosis: clinical and molecular analysis of 19 japanese patients. *Brain Dysfunction* 1991; 4: 271–280.

15. *Toyaooka K, Fujimura H, Yoshibikawa H* et al. Nephrosialidosis: ultrastructural and lectin histochemical study. *Acta Neuropathol* 1993; 86 (2): 198–205.

16. *Vinogradova MV, Michaud L, Mezentsev AV* et al. Molecular mechanism of lysosomal sialidase deficiency in galactosialidosis involves its rapid degradation. *Biochem J* 1998; 330 (Pt2): 641–650.

17. *Wiegant J, Galjart NJ, Rapp AK, D'Azzo A*. The gene encoding human protective protein (PPBG) is on chromosome 20. *Genomics*

1991; 10: 345–349.

18. *Zhou X-Y, van der Spoel A, Rottier R, Hale G*. Molecular and biochemical analysis of protective protein/catepsin A mutations: correlation with clinical severity in galactosialidosis. *Hum Molec Genet* 1996; 5: 1977–1987.